Nota Técnica 94924

Data de conclusão: 12/09/2022 16:54:15

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Nova Prata/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 94924

CID: G43 - Enxaqueca

Diagnóstico: Enxaqueca

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TOPIRAMATO

Via de administração: VO

Posologia: topiramato 50mg um cp. VO duas vezes ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TOPIRAMATO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Embora não exista alternativa com mecanismo de ação similar disponível pelo SUS, há inúmeras opções terapêuticas disponíveis.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TOPIRAMATO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TOPIRAMATO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TOPIRAMATO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O topiramato é um análogo da frutose, um monossacarídeo substituído por sulfamato que atua em múltiplos alvos moleculares para aumentar a inibição neuronal e diminuir a excitação neuronal (8). Sua atividade na profilaxia da enxaqueca fundamenta-se no aumento dos níveis cerebrais do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), que quando em títulos baixos pode provocar episódios convulsivos e enxaqueca (9).

A eficácia e segurança do topiramato no tratamento da enxaqueca crônica foi avaliada por dois ensaios clínicos principais. O primeiro consistiu em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Foram incluídos 328 indivíduos com idades entre 18 e 65 anos com 15 ou mais dias de cefaleia por mês, pelo menos metade dos quais eram enxaquecas/enxaquecas. Estes foram randomizados 1:1 para receber topiramato 100mg/dia ou placebo. O tratamento preventivo concomitante da enxaqueca não foi permitido e o uso de medicação para cefaleia aguda não deveria exceder 4 dias por semana durante o estudo. O desfecho primário foi a alteração do número médio mensal de dias de enxaqueca em relação ao observado antes do início do tratamento. Dos 328 indivíduos incluídos no estudo, 306 passaram por pelo menos 1 avaliação de eficácia (topiramato, n = 153; placebo, n = 153), enquanto apenas 55,8% do grupo do topiramato e 55,2% do placebo completaram o estudo. A dose final média de manutenção de topiramato foi de 86,0 mg/dia, considerando a tolerabilidade do tratamento por parte dos participantes. A duração média da terapia foi de 91,7 dias para o grupo topiramato e 90,6 dias para o grupo placebo. O tratamento com topiramato resultou em uma redução média estatisticamente significativa de dias de enxaqueca por mês em relação à linha de base (topiramato -5,6 vs placebo -4,1, P = 0,032). Eventos adversos emergentes do tratamento ocorreram em 132 (82,5%) e 113 (70,2%) dos indivíduos tratados com topiramato e placebo, respectivamente, e foram geralmente de gravidade leve ou moderada. Os eventos adversos mais comumente relatados no grupo do topiramato foram parestesia (n = 46, 28,8%), infecção do trato respiratório superior (n = 22, 13,8%) e fadiga (n = 19, 11,9%). Os eventos adversos mais comuns no grupo placebo foram infecção do trato respiratório superior (n = 20, 12,4%), fadiga (n = 16, 9,9%) e náusea (n = 13, 8,1%). As descontinuações devido a eventos adversos ocorreram em 18 (10,9%) indivíduos com topiramato e 10 (6,1%) indivíduos com placebo. Não houve eventos adversos graves ou mortes (10).

Em um segundo estudo, de delineamento similar (randomizado, duplo-cego, controlado por placebo), o objetivo foi avaliar a eficácia e tolerabilidade do topiramato para a prevenção da enxaqueca crônica. Foram incluídos 82 pacientes (18-65 anos) que apresentaram enxaqueca crônica (definida como > ou = 15 dias mensais de enxaqueca) por > ou = 3 meses antes da entrada no estudo e tiveram > ou = 12 dias de enxaqueca durante as 4 semanas após recrutamento. Tratamentos preventivos de enxaqueca existentes, exceto medicamentos antiepilépticos, foram continuados durante todo o estudo. O desfecho primário foi a alteração do número médio mensal de dias de enxaqueca em relação ao observado antes do início do tratamento. Também foram avaliadas a qualidade de vida relacionada à saúde com os questionários Migraine Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ, Versão 2.1), Headache

Impact Test (HIT-6) e Migraine Disability Assessment (MIDAS), e a tolerabilidade a partir dos eventos adversos (AE) e descontinuações precoces. Dos 82 indivíduos recrutados, 32 dos que receberam topiramato e 27 daqueles que receberam placebo tiveram medida de eficácia aferida durante o estudo e, portanto, integram as análises dos resultados. O número médio de dias de enxaqueca nas quatro semanas iniciais foi 15,5 (Desvio Padrão/DP 4,6) no grupo topiramato e 16,4 (DP 4,4) no grupo placebo. A duração média do tratamento foi de 100 e 92 dias para pacientes tratados com topiramato e placebo, respectivamente. As taxas de conclusão do estudo para pacientes tratados com topiramato e placebo foram de 75% e 52%, respectivamente. O topiramato reduziu significativamente o número médio de dias mensais de enxaqueca em 3,5 (DP 6,3), em comparação com placebo (0,2 DP 4,7; P <0,05). Não foram encontradas diferenças significativas intergrupos para o desfecho qualidade de vida aferido pelos questionários MSQ e HIT-6, apenas quando considerada a aferição feita pelo instrumento MIDAS, que mostrou melhora no grupo de tratamento com topiramato (P = 0,042). Eventos adversos foram relatados por 75% dos pacientes tratados com topiramato e 37%, daqueles que receberam placebo, sendo os mais comuns a parestesia, náusea, tontura, dispepsia, fadiga, anorexia e distúrbio de atenção, relatados por 53%, 9%, 6%, 6%, 6%, 6% e 6% dos pacientes tratados com topiramato, e 7%, 0%, 0%, 0%, 0%, 4% e 4% dos pacientes tratados com placebo (11).

Um terceiro ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo cego avaliou a não inferioridade do topiramato, quando comparado ao tratamento com amitriptilina na profilaxia da enxaqueca grave. Neste estudo, 331 adultos com 3 a 12 enxaquecas por mês foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber topiramato ou amitriptilina (172 topiramato, 159 amitriptilina). O desfecho primário foi a alteração do número médio mensal de dias de enxaqueca em relação ao observado antes do início do tratamento. Dentre os desfechos secundários foram incluídos: duração média mensal da enxaqueca e gravidade média mensal da enxaqueca. Foram aplicados o Questionário de Qualidade de Vida Específico da Enxaqueca (MSQ) e o Questionário da Escala de Satisfação com o Peso, que mede a satisfação subjetiva com o peso atual. Enquanto resultados, observou-se que o número médio mensal de episódios de enxaqueca não foi significativamente diferente entre os grupos de topiramato e amitriptilina (mínimos quadrados -2,6 e -2,7, respectivamente; IC95%, -0,6 a 0,7). Tampouco foi observada diferença significativa entre os grupos em qualquer uma das medidas dos desfechos secundários. Os indivíduos que receberam topiramato tiveram uma perda de peso média de 2,4 kg, em comparação com um ganho de peso médio de 2,4 kg em indivíduos que receberam amitriptilina. Indivíduos no grupo topiramato relataram uma melhora geral da linha de base na satisfação com o peso, enquanto o grupo amitriptilina relatou uma deterioração geral na satisfação com o peso (P <0,001). Eventos adversos de gravidade leve ou moderada foram relatados em 118 indivíduos (66,7%) no grupo topiramato e 112 indivíduos (66,3%) no grupo amitriptilina. Os mais comuns (relatados em +/-5% dos indivíduos), no grupo do topiramato, foram parestesia (29,9%), fadiga (16,9%), sonolência (11,9%), hipoestesia (10,7%) , e náuseas (10,2%). Já os mais comumente relatados no grupo amitriptilina foram boca seca (35,5%), fadiga (24,3%), sonolência (17,8%), aumento de peso (13,6%), tontura (10,7%) e sinusite (10,7%) (12).

O topiramato é produzido e comercializado por diferentes laboratórios farmacêuticos. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2022, o menor preço máximo de venda ao governo (PMVG) era de R$ 40,39, o que resulta em um valor anual para tratamento com 100mg ao dia de R$ 525,07.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade para a tecnologia pleiteada considerando a condição clínica em questão.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução no número mensal de eventos agudos de enxaqueca em relação ao placebo. Eficácia não inferior àquela alcançada com a amitriptilina.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: TOPIRAMATO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O topiramato mostrou benefício discreto no manejo de migrânea. Contudo, estes resultados foram observados na comparação da tecnologia pleiteada ao placebo, não existindo estudos que tenham avaliado a superioridade do topiramato frente às inúmeras alternativas terapêuticas disponíveis no SUS. Foi localizado um estudo clínico que avaliou a não inferioridade da tecnologia pleiteada, quando comparada à amitriptilina (disponível no sistema público) para a profilaxia da migrânea, quando observou-se que o topiramato tem eficácia não inferior à mesma. A despeito do uso prévio de amitriptilina pela parte autora, têm-se, pelas informações dos autos, que este foi anterior à incorporação do erenumabe ao esquema terapêutico, ou seja, não foi avaliado a tolerabilidade e resposta clínica à amitriptilina quando associada ao tratamento vigente, em substituição ao topiramato, motivo que sustenta a conclusão desfavorável ao pleito em tela.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Jonathan H Smith. Preventive treatment of migraine in adults. Walth MA UpToDate. 2020;

2. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. In ę Thieme Medical Publishers; 2010. p. 120–30.

3. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2012;16(1):86–92.

4. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The A merican H eadache S ociety Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. Headache J Head Face Pain. 2015;55(1):3–20.

5. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care. J Headache Pain. 2019;20(1):1–52.

6. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002;346(4):257–70.

7. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci. 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.

8. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia 2000; 41 (Suppl. 1):S3–S9.

9. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. Headache. 2017 Jan;57(1):165-178. doi: 10.1111/head.12997. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27902848.

10. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007 Feb;47(2):170-80. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00684.x. PMID: 17300356.

11. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2007 Jul;27(7):814-23. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x. Epub 2007 Apr 18. Erratum in: Cephalalgia. 2007 Aug;27(8):962. PMID: 17441971.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico, atestando diagnóstico de enxaqueca grave crônica, com aura. Já foi submetida a tratamento com topiramato, propranolol, amitriptilina e valproato de sódio, além de sumatriptanos e naratriptanos, apresentando recidiva e intolerância à doses otimizadas. Atualmente, encontra-se em uso mensal de erenumabe, associado ao topirmato e valproato de sódio, pleiteados em processo. Conforme consta em laudo médico, a partir do uso associado dos três fármacos supracitados, alcançou remissão das crises que aconteciam semanalmente, remanescendo apenas dores leves controladas a partir do uso de analgésicos. Esta nota técnica versará sobre o topiramato. Migrânea (ou enxaqueca) é uma patologia bastante comum: acomete 17% das mulheres e 6% dos homens (1,2). Traduz-se em uma cefaleia (dor de cabeça) de forte intensidade, geralmente associada à náusea e agravada por exposição à luz, sons e esforço físico (2). Pacientes que apresentam até 14 dias de cefaleia por mês são diagnosticados com migrânea episódica, enquanto que, se igual ou superior a 15 dias de cefaleia ao mês, corresponde à migrânea crônica, como diagnosticado no caso em tela (3).
O tratamento para a migrânea pode ser agudo ou preventivo. O tratamento agudo, também chamado de sintomático ou abortivo, consiste no manejo dos episódios de dor com

analgésicos, enquanto que o tratamento crônico, profilático ou preventivo, é uma medida voltada à prevenção de novas crises (4). Beneficiam-se de tratamento profilático pacientes com migrânea frequente ou duradoura - ou seja, mais de quatro episódios de dor por mês ou dores de cabeça que duram mais de 12 horas; com crises de migrânea que gerem importante prejuízo em qualidade de vida a despeito do tratamento agudo apropriado; e com contraindicações, efeitos adversos ou falha de terapias agudas (1). Sendo assim, é razoável a recomendação de tratamento profilático ao caso em tela.

Para o tratamento profilático, diretrizes internacionais recomendam amitriptilina, venlafaxina, betabloqueadores (metoprolol ou propranolol) ou topiramato (1,5). Recomenda-se também verapamil, flunarizina, candesartana, valproato de sódio e gabapentina. Ademais, frisa-se a importância da promoção de alterações do estilo de vida, como atividades físicas, medidas de higiene do sono e alimentação balanceada. Sabe-se que 25% dos pacientes não apresentarão resposta ao tratamento inicial (6). Nesses casos, sugere-se mudar para outra medicação recomendada como primeira linha de tratamento (1,5,7).